

5

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶: C09B 61/00, A23L 1/275		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/26008
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Juni 1998 (18.06.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06712		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HU, ID, IL, IS, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 1. Dezember 1997 (01.12.97)			
(30) Prioritätsdaten: 196 51 681.1 12. Dezember 1996 (12.12.96) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AUWETER, Helmut [DE/DE]; Lessingstrasse 35, D-67117 Limburgerhof (DE). BOHN, Heribert [DE/DE]; Jakob-Ries-Strasse 10, D-67319 Wattenheim (DE). LÜDDECKE, Erik [DE/DE]; Thomas-Mann-Strasse 27, D-67112 Mutterstadt (DE).			
(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).			
(54) Title: STABLE, AQUEOUS DISPERSIONS AND STABLE, WATER-DISPERSIBLE DRY XANTHOPHYLL POWDER, THEIR PRODUCTION AND USE			
(54) Bezeichnung: STABILE, WÄSSRIGE DISPERSIONEN UND STABILE, WASSERDISPERGIERBARE TROCKENPULVER VON XANTHOPHYLLEN, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG			
(57) Abstract <p>In a process for producing a stable, aqueous dispersion or a stable, water-dispersible dry xanthophyll powder: (a) a molecular disperse solution of at least one xanthophyll, if required together with an emulsifier and/or an edible oil is produced in a water-miscible organic solvent or in a mixture of water and a water-miscible, organic solvent, at temperatures above 30 °C; (b) this solution is mixed with an aqueous solution of a mixture of protective colloids; (b1) the mixture containing at least one low molecular protective colloid component and at least one high molecular protective colloid component whose molecular weights differ by at least 10,000; (b2) the solvent component being converted into the aqueous phase and the hydrophobic phase of the xanthophyll being produced as a nanodisperse phase; and (c) if required, the thus obtained dispersion is freed from solvent and water to produce a water-dispersible dry powder and dried, if required in the presence of a coating material.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Herstellung einer stabilen, wäßrigen Dispersion oder eines stabilen wasserdispergierbaren Trockenpulvers von Xanthophyllen, indem man a) eine molekulardisperse Lösung mindestens eines Xanthophylls gegebenenfalls zusammen mit einem Emulgator und/oder einem eßbaren Öl in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen größer 30 °C herstellt, b) diese Lösung mit einer wäßrigen Lösung eines Gemisches von Schutzkolloiden-mischt, -b1) bei der das Gemisch mindestens eine niedermolekulare Schutzkolloid-Komponente und mindestens eine hochmolekulare Schutzkolloid-Komponente enthält, deren mittlere Molekulargewichte sich um mindestens 10000 unterscheiden, b2) wobei die Lösungsmittelkomponente in die wäßrige Phase überführt wird und die hydrophobe Phase des Xanthophylls als nanodisperse Phase entsteht, c) und gegebenenfalls die gebildete Dispersion für die Herstellung eines wasserdispergierbaren Trockenpulvers von dem Lösungsmittel und dem Wasser befreit und, gegebenenfalls in Gegenwart eines Überzugsmaterials, trocknet.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Stabile, wäßrige Dispersionen und stabile, wasserdispergierbare Trockenpulver von Xanthophyllen, deren Herstellung und Verwendung

5 Beschreibung

Die Stoffklasse der Carotinoide klassifiziert man in zwei Hauptgruppen, die Carotine und die Xanthophylle. Im Unterschied zu den Carotinen, bei denen es sich um reine Polyen-Kohlenwasserstoffe handelt, wie beispielsweise β -Carotin oder Lycopin, kommen in den Xanthophyllen noch Sauerstoff-Funktionen wie Hydroxy-, Epoxy- und/oder Oxogruppen vor. Typische Vertreter dieser Gruppe sind u.a. Astaxanthin, Canthaxanthin und Zeaxanthin.

15 Xanthophylle sind in der Natur weit verbreitet und kommen u.a. im Mais (Zeaxanthin), in grünen Bohnen (Lutein), in Paprika (Capsanthin), in Eidottern (Lutein) sowie in Krebsen und Lachsen (Astaxanthin) vor, wobei sie diesen Nahrungsmitteln ihre charakteristische Färbung verleihen.

20 Diese teilweise technisch herstellbaren sowie aus natürlichen Quellen isolierbaren Polyene stellen für die Lebens- und Futtermittelindustrie und für den pharmazeutischen Bereich als Ersatz für künstliche Farbstoffe wichtige Farbkörper dar.

25 Alle Xanthophylle sind in Wasser unlöslich, während in Fetten und Ölen eine jedoch nur geringe Löslichkeit gefunden wird. Diese begrenzte Löslichkeit sowie die hohe Oxidationsempfindlichkeit stehen einer direkten Anwendung der relativ grobkörnigen bei der
30 Synthese erhaltenen Produkte in der Einfärbung von Lebens- und Futtermitteln entgegen, da die Substanzen in grobkristalliner Form nur schlechte Färbungsergebnisse liefern. Diese für die praktische Verwendung der Xanthophylle nachteiligen Effekte wirken sich insbesondere im wäßrigen Medium aus, da sie darin
35 gänzlich unlöslich sind.

Nur durch gezielt hergestellte Formulierungen, in denen die Wirkstoffe in fein verteilter Form und gegebenenfalls durch Schutzkolloide oxidationsgeschützt vorliegen, lassen sich bei der
40 direkten Einfärbung von Lebensmitteln verbesserte Farbausbeuten erzielen. Außerdem führen diese in Futtermitteln verwendeten Formulierungen zu einer höheren Bioverfügbarkeit der Xanthophylle und damit indirekt zu besseren Färbungseffekten z.B. bei der Eidotter- oder Fischpigmentierung.

45

2

Zur Verbesserung der Farbausbeuten und zur Erhöhung der Resorbierbarkeit bzw. Bioverfügbarkeit sind verschiedene Verfahren beschrieben worden, die alle das Ziel haben, die Kristallitgröße der Wirkstoffe zu verkleinern und auf einen Teilchengroßenbereich von kleiner 10 µm zu bringen.

Zahlreiche Methoden, u.a. beschrieben in Chimia 21, 329 (1967), WO 91/06292 sowie in WO 94/19411, bedienen sich dabei der Vermahlung von Carotinoiden mittels einer Kolloidmühle und erzielen damit Partikelgrößen von 2 bis 10 µm.

Daneben existieren eine Reihe von kombinierten Emulgier-/Sprühtrocknungsverfahren, wie sie z.B. in DE-A-12 11 911 oder in EP-A-0 410 236 beschrieben sind.

15

Gemäß der europäischen Patentschrift EP-B-0 065 193 erfolgt die Herstellung von feinverteilten, pulverförmigen β -Carotinpräparaten dadurch, daß man β -Carotin in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 50°C und 200°C, gegebenenfalls unter erhöhtem Druck, innerhalb einer Zeit von weniger als 10 Sekunden löst. Aus der erhaltenen molekulardispersen Lösung wird das β -Carotin durch sofortiges schnelles Mischen mit einer wäßrigen Lösung eines Schutzkolloids bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C ausgefällt. Man erhält so ein kolloid-disperses β -Carotin-Hydrosol mit orange-gelber Farbnuance. Anschließende Sprühtrocknung der Dispersion liefert ein freifließendes Trockenpulver, das sich in Wasser unter Bildung einer klaren, gelborange gefärbten Dispersion löst.

Bei den nach EP-B-0 065 193 hergestellten nanopartikulären Wirkstoffdispersionen von Xanthophyllen sind jedoch folgende Phänomene zu beobachten.

Die wäßrigen, Xanthophyll-haltigen Wirkstoffdispersionen sind häufig, insbesondere bei der Aufkonzentration, kolloidal instabil. Durch Ausflockungen der Wirkstoffpartikel, die dabei teilweise sedimentieren, teilweise aufrahmen, ist eine weitere Überführung der Dispersion in ein Trockenpulver nicht mehr möglich.

40

Bei Xanthophyllen mit Carbonyl-Funktionen kann außerdem die als alleiniges Schutzkolloid eingesetzte Gelatine vernetzen, so daß ein Gel entsteht, das nicht mehr redispersierbar ist und das ebenfalls nicht weiter in ein Trockenpulver überführt werden kann.

3

Somit können die hohen Anforderungen an Xanthophyll-haltigen Formulierungen bezüglich Farbwirkung und Bioverfügbarkeit aufgrund der geschilderten Problematik mit dem o.g. Verfahren nicht immer erfüllt werden.

5

Es bestand daher die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung einer stabilen, wässrigen Dispersion von Xanthophyllen vorzuschlagen. Ferner sollten stabile, pulverförmige Xanthophyll-Zubereitungen zur Verfügung gestellt werden, mit denen eine gute Farbwirkung
10 und zudem eine hohe Bioverfügbarkeit erzielt werden können.

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst mit einem Verfahren zur Herstellung einer stabilen, wässrigen Dispersion oder eines stabilen wasserdispergierbaren Trockenpulvers von Xanthophyllen,
15 das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

- a) eine molekulardisperse Lösung mindestens eines Xanthophylls gegebenenfalls zusammen mit einem Emulgator und/oder einem
20 lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperatur größer 30°C herstellt,
- b) diese Lösung mit einer wässrigen Lösung eines Gemisches von
25 Schutzkolloiden mischt,
 - b₁) bei der das Gemisch mindestens eine niedermolekulare Schutzkolloid-Komponente und mindestens eine hochmolekulare Schutzkolloid-Komponente enthält, deren mittlere
30 Molekulargewichte sich um mindestens 10000 unterscheiden,
 - b₂) wobei die Lösungsmittelkomponente in die wässrige Phase überführt wird und die hydrophobe Phase des Xanthophylls als nanodisperse Phase entsteht
35
- c) und gegebenenfalls die gebildete Dispersion für die Herstellung eines wasserdispergierbaren Trockenpulvers von dem
40 Lösungsmittel und dem Wasser befreit und, gegebenenfalls in Gegenwart eines Überzugsmaterials, trocknet.

40

Die Erfindung betrifft außerdem stabile, Xanthophyll-haltige, kaltwasserdispergierbare Trockenpulver, die sich hervorragend zum Färben von Lebens- und Futtermitteln sowie von pharmazeutischen Darreichungsformen verwenden lassen.

45

4

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen erfolgt in der Regel so, daß man das/die Xanthophyll(e), gegebenenfalls zusammen mit einem Emulgator und/oder einem eßbaren Öl, in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei Temperaturen, vorzugsweise zwischen 50°C und 240°C, insbesondere 100°C bis 200°C, besonders bevorzugt 140°C bis 180°C, gegebenenfalls unter Druck, löst.

Da die Einwirkung hoher Temperaturen den gewünschten hohen all-trans Isomerenanteil herabsetzen kann, löst man das/die Xanthophyll(e) möglichst rasch, beispielsweise im Sekundenbereich, z.B. in 0,1 bis 10 Sekunden, besonders bevorzugt in weniger als 1 Sekunde. Zur raschen Herstellung der molekulardispersen Lösung kann die Anwendung von erhöhtem Druck, z.B. im Bereich von 20 bar bis 80 bar, vorzugsweise 30 bis 60 bar, vorteilhaft sein.

Die so erhaltene molekulardisperse Lösung versetzt man unmittelbar anschließend mit der gegebenenfalls gekühlten wäßrigen Lösung eines Schutzkolloids bevorzugt in der Weise, daß sich eine Mischungstemperatur von etwa 35°C bis 80°C einstellt.

Dabei wird die Lösungsmittelkomponente in die wäßrige Phase überführt und die hydrophobe Phase des/der Xanthophyll(e) entsteht als nanodisperse Phase.

Hinsichtlich einer näheren Verfahrens- und Apparatebeschreibung wird an dieser Stelle ausdrücklich auf EP-B-0 065 193 Bezug genommen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß man kolloidal stabile und nicht vernetzende nanopartikuläre Wirkstoffdispersionen von Xanthophyllen erhält, wenn man, anders als in den bislang beschriebenen Formulierungsverfahren, bei der oben genannten Fällung eines oder mehrerer molekulardispers gelöster Xanthophylle zunächst eine wäßrige Schutzkolloidlösung mindestens einer niedermolekularen Komponente verwendet und anschließend eine weitere wäßrige Schutzkolloidlösung mindestens einer hochmolekularen Komponente zusetzt, wobei sich die mittleren Molekulargewichte der nieder- und hochmolekularen Polymere um mindestens 10000, vorzugsweise mindestens 30000 unterscheiden.

Es ist aber auch möglich, die zweistufige Fällung in einem Schritt in einem Gemisch aus mindestens einer niedermolekularen Komponente und mindestens einer hochmolekularen Komponente, deren mittlere Molekulargewichte sich um mindestens 10000, vorzugsweise mindestens 30000 unterscheiden, durchzuführen.

5

Als Schutzkolloide werden nieder- und hochmolekulare Komponenten von beispielsweise Gelatine, Fischgelatine, Stärke, Dextrin, Pflanzenproteine, Pektin, Gummi-Arabikum, Kasein, Kaseinat oder Mischungen davon verwendet, wobei die proteinhaltigen Schutzkolloide, insbesondere nicht gelierende, niedermolekulare Eiweißhydrolysate und höhermolekulare, gelierende Gelatine bevorzugt sind. Es können aber auch Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Alginate eingesetzt werden. Das mittlere Molekulargewicht (M_w) der niedermolekularen Schutzkolloid-Komponente liegt bevorzugt zwischen 10000 und 50000, insbesondere zwischen 15000 und 30000, während die hochmolekulare Komponente ein mittleres Molekulargewicht von vorzugsweise größer 60000 aufweist. Der Anteil der niedermolekularen Schutzkolloid-Komponente beträgt 5 bis 95 Gew.%, bevorzugt 20 bis 80 Gew.%, insbesondere 30 bis 60 Gew.%. Zur Erhöhung der mechanischen Stabilität des Endproduktes ist es zweckmäßig, dem Kolloid einen Weichmacher zuzusetzen, wie Zucker oder Zuckeralkohole, z.B. Saccharose, Glucose, Lactose, Invertzucker, Sorbit, Mannit oder Glycerin.

20

Das Verhältnis Schutzkolloid und Weichmacher zu Xanthophyll-Lösung wird im allgemeinen so gewählt, daß ein Endprodukt erhalten wird, das zwischen 0,5 und 20 Gew.-%, vorzugsweise 10 Gew.-% Xanthophyll, 10 bis 50 Gew.-% eines Schutzkolloids, 20 bis 70 Gew.-% eines Weichmachers, alle Prozentangaben bezogen auf die Trockenmasse des Pulvers, sowie gegebenenfalls geringe Mengen eines Stabilisators enthält.

Die Xanthophylle, die bei der Durchführung der Erfindung eingesetzt werden können, sind die bekannten, zugänglichen, natürlichen oder synthetischen Vertreter dieser Klasse von Verbindungen, die als farbgebende Mittel brauchbar sind, z.B. Astaxanthin, Zeaxanthin, Canthaxanthin, Capsanthin und Lutein.

Zur Erhöhung der Stabilität des Wirkstoffes gegen oxidativen Abbau ist es vorteilhaft, Stabilisatoren wie α -Tocopherol, t-Butylhydroxy-toluol, t-Butylhydroxyanisol, Ascorbinsäure oder Ethoxyquin zuzusetzen. Sie können entweder der wäßrigen oder der Lösungsmittel-Phase zugesetzt werden, vorzugsweise werden sie jedoch gemeinsam mit den Farbstoffen und gegebenenfalls zusätzlichen Emulgatoren in der Lösungsmittel-Phase gelöst. Als Emulgatoren können beispielsweise Ascorbylpalmitat, Polyglycerin-Fettsäureester, Sorbitan-Fettsäureester, Propylenglycol-Fettsäureester oder Lecithin in einer Konzentration von 0 bis 200 Gew.%, vorzugsweise 10 bis 150 Gew.%, besonders bevorzugt 20 bis 80 Gew.%, bezogen auf das/die Xanthophylle(e), verwendet werden.

6

Unter Umständen kann es auch vorteilhaft sein, zusätzlich in der Lösungsmittel-Phase ein physiologisch zugelassenes Öl wie beispielsweise Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl oder Erdnußöl sowie Ester mittelkettiger pflanzlicher Fettsäuren in einer Konzentration von 0 bis 500 Gew.%, vorzugsweise 10 bis 300 Gew.%, besonders bevorzugt 20 bis 100 Gew.%, bezogen auf das/ die Xanthophylle(e), zu lösen, das dann gemeinsam mit den Wirkstoffen und den genannten Zusatzstoffen beim Mischen mit der wäßrigen Phase extrem feinteilig ausgefällt wird.

10

Je nach Art und Menge des verwendeten Schutzkolloids erhält man eine tiefgefärbte viskose Flüssigkeit. Die Entfernung des Lösungsmittels kann beispielsweise durch Extraktion mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel oder, je nach Siedepunkt in an sich bekannter Weise, z.B. durch Destillation, gegebenenfalls unter vermindertem Druck, erfolgen. In diesem Fall hat es sich als zweckmäßig und möglich erwiesen, das bei Verwendung von Isopropanol erhaltene Azeotrop ohne Wasserentfernung unmittelbar als Lösungsmittel einzusetzen. Vorzugsweise erfolgt die Lösungsmittelabtrennung jedoch gemeinsam mit der Entfernung des Wassers durch Sprühtrocknung oder Sprühgranulation.

Man erhält ein stabiles Trockenpulver, das dadurch gekennzeichnet ist, daß es von einem Schutzkolloid umhüllt ist, das mindestens eine niedermolekulare Komponente und mindestens eine hochmolekulare Komponente enthält, deren mittlere Molekulargewichte sich um mindestens 10000 unterscheiden. Bei Verwendung eines wasserlöslichen Kolloids kann dieses Trockenpulver erneut in Wasser unter Erzielung einer gleichmäßigen Feinverteilung des Wirkstoffes im Korngrößenbereich kleiner 1 µm gelöst werden. Im photochemischen Stabilitätstest erweist sich das so erhaltene Wirkstoff-Hydrosol trotz der Feinverteilung als außerordentlich stabil.

Sowohl in der wäßrigen Xanthophyll-Dispersion, als auch im daraus hergestellten Trockenpulver weist der enthaltene Wirkstoff einen, anhand von Röntgenbeugungsdiagrammen ermittelten, amorphen Anteil zwischen 70 und 100% auf. Ferner beträgt der all-trans Isomergehalt der Xanthophylle mindestens 50%.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen eignen sich hervorragend als Lebens- und Futtermittelfarbstoffe. Typische Einsatzgebiete im Futtermittelbereich sind beispielsweise die Fischpigmentierung in der Aquakultur sowie die Eidotter- und Broilerhautpigmentierung in der Geflügelzucht.

45

7

In den nachfolgenden Beispielen wird die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens näher erläutert.

Beispiel 1

5

In einer beheizbaren Vorlage wurden bei einer Temperatur von 30°C 40 g Astaxanthin und 15,4 g Erdnußöl in einer Lösung von 12,3 g Ethoxyquin in 288 g Isopropanol/Wasser (88/12, w/w) suspendiert. Diese Suspension wurde in einer Mischkammer bei einer Mischungs-
10 temperatur von 170°C mit 587 g Isopropanol/Wasser (88/12, w/w) bei einer Verweilzeit von 0,2 Sekunden gemischt. Nach der genannten Verweilzeit trat die entstandene molekulardisperse Astaxanthin-Lösung unmittelbar anschließend in eine weitere Mischkammer ein, in der unter einem Mischungswinkel von 90° über eine Hochdruck-
15 pumpe 11340 g einer auf pH 9 eingestellten, wäßrigen Gelatine-lösung, die neben 84 g Gelatine A (100 Bloom, $M_w = 94000$), 42 g Gelita Sol P ($M_w = 21000$) und 92 g Saccharose enthielt, zugemischt wurden, wobei das Astaxanthin in kolloiddisperser Form mit einer mittleren Teilchengröße von 166 nm bei einer Temperatur von 45°C
20 ausfiel.

Anschließend wurde die Dispersion aufkonzentriert und in an sich bekannter Weise in ein freifließendes Trockenpulver mit einer mittleren Teilchengröße von 237 nm überführt. Das Trockenpulver
25 löste sich in Wasser wiederum unter Bildung einer klaren, rot gefärbten Dispersion, wobei die Farbstärke der Re-Dispersion lediglich um ca. 10%, bezogen auf die ursprüngliche Dispersion, abnahm.

30 Vergleichsbeispiel

In einer beheizbaren Vorlage wurden bei einer Temperatur von 30°C 40 g Astaxanthin und 15,4 g Erdnußöl in einer Lösung von 12,3 g Ethoxyquin in 288 g Isopropanol/Wasser (88/12, w/w) suspendiert.
35 Diese Suspension wurde in einer Mischkammer bei einer Mischungs-temperatur von 170°C mit 548 g Isopropanol/Wasser (88/12, w/w) bei einer Verweilzeit von 0,2 Sekunden gemischt. Nach der genannten Verweilzeit trat die entstandene molekulardisperse Astaxanthin-Lösung in eine weitere Mischkammer ein, in der unter einem Mi-
40 schungswinkel von 90° über eine Hochdruckpumpe 11280 g einer auf pH 9 eingestellten, wäßrigen Gelatinelösung, die neben 126 g Gelatine A (100 Bloom, $M_w = 94000$), 91 g Saccharose enthielt, zugemischt wurden, wobei das Astaxanthin in kolloiddisperser Form mit einer mittleren Teilchengröße von 232 nm bei einer Temperatur von
45 45°C ausfiel.

8

Während des Aufkonzentrierens der Dispersion kam es zu Ausflockungen der Wirkstoffpartikel, verbunden mit einer Abnahme der Farbstärke auf 60% des Ausgangswertes. Mittels dynamischer Lichtstreuung wurden mittlere Teilchengrößen von 370 nm gemessen.

- 5 Das nach analogem Verfahren gemäß Beispiel 1 hergestellte Trockenpulver war nur zum Teil redispergierbar.

10

15

20

25

30

35

40

45

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer stabilen, wäßrigen Dispersion
5 oder eines stabilen wasserdispergierbaren Trockenpulvers von Xanthophyllen, dadurch gekennzeichnet, daß man
 - a) eine molekulardisperse Lösung mindestens eines Xantho-
10 phylls gegebenenfalls zusammen mit einem Emulgator und/oder einem eßbaren Öl in einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel oder einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren, organischen Lösungs-
mittel bei Temperaturen größer 30°C herstellt,
 - 15 b) diese Lösung mit einer wäßrigen Lösung eines Gemisches von Schutzkolloiden mischt,
 - b₁) bei der das Gemisch mindestens eine niedermolekulare
20 Schutzkolloid-Komponente und mindestens eine hochmolekulare Schutzkolloid-Komponente enthält, deren mittlere Molekulargewichte sich um mindestens 10000 unterscheiden,
 - b₂) wobei die Lösungsmittelkomponente in die wäßrige
25 Phase überführt wird und die hydrophobe Phase des Xanthophylls als nanodisperse Phase entsteht
 - c) und gegebenenfalls die gebildete Dispersion für die Her-
30 stellung eines wasserdispergierbaren Trockenpulvers von dem Lösungsmittel und dem Wasser befreit und, gegebenenfalls in Gegenwart eines Überzugsmaterials, trocknet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man
35 als Schutzkolloid ein Gemisch aus einem niedermolekularen, nicht gelierenden Eiweißhydrolysat und einer höhermolekularen, gelierenden Gelatine verwendet.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeich-
40 net, daß der Anteil der niedermolekularen Schutzkolloid-Komponente 5 bis 95 Gew.-% der gesamten Schutzkolloidmenge beträgt.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeich-
45 net, daß die molekulardisperse Lösung des Xanthophylls in zwei Schritten mit der wäßrigen, Schutzkolloid-haltigen Phase vermischt wird, wobei die molekulardisperse Lösung des Xanthophylls zunächst nur mit der niedermolekularen Schutz-

10

kolloid-Komponente und anschließend mit der hochmolekularen Schutzkolloid-Komponente vermischt wird.

5. Stabile, wäßrige Xanthophyll-Dispersionen erhältlich nach den
5 Ansprüchen 1 bis 4.
6. Stabile, wäßrige Xanthophyll-Dispersionen nach Anspruch 5,
dadurch gekennzeichnet, daß der enthaltene Wirkstoff einen
amorphen Anteil zwischen 70 und 100% aufweist.
- 10 7. Stabile, wäßrige Xanthophyll-Dispersionen nach den Ansprüchen
5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß der enthaltene Wirkstoff
einen all-trans Isomergehalt von mindestens 50% aufweist.
- 15 8. Stabile, wasserdispergierbare Xanthophyll-Trockenpulver da-
durch gekennzeichnet, daß sie von einem Schutzkolloid umhüllt
sind, das mindestens eine niedermolekulare Komponente und
mindestens eine hochmolekulare Komponente enthält, deren
mittlere Molekulargewichte sich um mindestens 10000 unter-
20 scheiden.
9. Verwendung der stabilen, wäßrigen Xanthophyll-Dispersionen
und/oder stabilen wasserdispergierbaren Xanthophyll-Trocken-
pulver nach den Ansprüchen 5 bis 8 als Zusatz zu Lebens-
25 mitteln, Pharmazeutika und/oder Tierfuttermitteln.

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. nal Application No

PCT/EP 97/06712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C09B61/00 A23L1/275

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C09B A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 065 193 A (BASF AG) 24 November 1982 cited in the application see page 1, line 9 - line 19 see examples 7-9 see page 4, line 4 - line 17 see page 5, line 20 - line 26 see page 5, line 33 - page 6, line 10 see page 7, line 19 - line 31 see page 8, line 15 - page 9, line 13	1, 3, 4, 8, 9
T	DR. OTTO-ALBRECHT NEUMÜLLER: "Römpps Chemielexikon" 1981, FRANCKH'SCHE VERLAGSHANDLUNG, STUTTGART, DE XPO02059429 See Page 919 "Dextrine" See page 1426 "Gelatine"	
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents:**

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 March 1998

Date of mailing of the international search report

08/04/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ketterer, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No.

PCT/EP 97/06712

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 410 236 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 30 January 1991 cited in the application see claim 1 see page 2, line 5 - line 10 see page 2, line 46 - line 48 see page 3, line 1 - page 4, line 2 see page 3, line 33 - line 34 see examples	1-9
A	EP 0 278 284 A (BASF AG) 17 August 1988 see abstract see example 3 see claims	1,8,9
A	EP 0 239 949 A (BASF AG) 7 October 1987 see abstract see example 5 see claims	1,8,9
A	DE 12 11 911 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG) 3 March 1966 cited in the application see the whole document	1-9
A	WO 91 06292 A (DANOCHEMO) 16 May 1991 cited in the application see examples	1-9
A	WO 94 19411 A (DANOCHEMO) 1 September 1994 cited in the application see page 3, line 17 - page 6, line 10	1-9
A	DE 24 11 529 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG) 26 September 1974 see page 2, line 11 - page 5, line 12	1,5
A	DE 12 88 713 A (TAKEDA CHEMICAL IND. LTD.) 6 February 1969 see column 3, line 24 - line 46	1,5

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/06712

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 65193 A	24-11-82	DE 3119383 A	02-12-82
		AU 553623 B	24-07-86
		AU 8372582 A	18-11-82
		CA 1202809 A	08-04-86
		DK 216082 A,B,	16-11-82
		DK 334188 A,B,	17-06-88
		JP 1670100 C	12-06-92
		JP 3035347 B	27-05-91
		JP 57195161 A	30-11-82
		US 4522743 A	11-06-85
EP 410236 A	30-01-91	DE 59003205 D	02-12-93
		JP 2572877 B	16-01-97
		JP 3066615 A	22-03-91
		US 5364563 A	15-11-94
EP 278284 A	17-08-88	DE 3702030 A	04-08-88
		AU 599196 B	12-07-90
		AU 1070888 A	28-07-88
		CA 1330270 A	21-06-94
		JP 2620277 B	11-06-97
		JP 63196242 A	15-08-88
EP 239949 A	07-10-87	DE 3611229 A	08-10-87
		DE 3784534 A	15-04-93
		DK 170287 A	05-10-87
		US 4726955 A	23-02-88
DE 1211911 A		NONE	
WO 9106292 A	16-05-91	AU 6632490 A	31-05-91
		CA 2072108 A	03-05-91
		DE 69006362 D	10-03-94
		DE 69006362 T	01-09-94
		EP 0498824 A	19-08-92
		ES 2062563 T	16-12-94
		US 5460823 A	24-10-95
WO 9419411 A	01-09-94	AT 152754 T	15-05-97
		AU 6138794 A	14-09-94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
PCT/EP 97/06712

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9419411 A		CA 2156515 A DE 69403069 D DE 69403069 T EP 0684973 A ES 2101512 T	01-09-94 12-06-97 06-11-97 06-12-95 01-07-97
DE 2411529 A	26-09-74	US 3886294 A CH 585525 A FR 2221499 A GB 1407779 A JP 49126727 A	27-05-75 15-03-77 11-10-74 24-09-75 04-12-74
DE 1288713 A		NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06712

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C09B61/00 A23L1/275

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C09B A23L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 065 193 A (BASF AG) 24. November 1982 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1, Zeile 9 - Zeile 19 siehe Beispiele 7-9 siehe Seite 4, Zeile 4 - Zeile 17 siehe Seite 5, Zeile 20 - Zeile 26 siehe Seite 5, Zeile 33 - Seite 6, Zeile 10 siehe Seite 7, Zeile 19 - Zeile 31 siehe Seite 8, Zeile 15 - Seite 9, Zeile 13	1, 3, 4, 8, 9
T	DR. OTTO-ALBRECHT NEUMÜLLER: "Römpps Chemielexikon" 1981, FRANCKH'SCHE VERLAGSHANDLUNG, STUTTGART, DE XP002059429 siehe Seite 919 "Dextrine" siehe Seite 1426 "Gelatine"	

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. März 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/04/1998

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Ketterer, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06712

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 410 236 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 30.Januar 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 siehe Seite 2, Zeile 5 - Zeile 10 siehe Seite 2, Zeile 46 - Zeile 48 siehe Seite 3, Zeile 1 - Seite 4, Zeile 2 siehe Seite 3, Zeile 33 - Zeile 34 siehe Beispiele	1-9
A	EP 0 278 284 A (BASF AG) 17.August 1988 siehe Zusammenfassung siehe Beispiel 3 siehe Ansprüche	1,8,9
A	EP 0 239 949 A (BASF AG) 7.Oktober 1987 siehe Zusammenfassung siehe Beispiel 5 siehe Ansprüche	1,8,9
A	DE 12 11 911 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG) 3.März 1966 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument	1-9
A	WO 91 06292 A (DANOCHEMO) 16.Mai 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Beispiele	1-9
A	WO 94 19411 A (DANOCHEMO) 1.September 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 3, Zeile 17 - Seite 6, Zeile 10	1-9
A	DE 24 11 529 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG) 26.September 1974 siehe Seite 2, Zeile 11 - Seite 5, Zeile 12	1,5
A	DE 12 88 713 A (TAKEDA CHEMICAL IND. LTD.) 6.Februar 1969 siehe Spalte 3, Zeile 24 - Zeile 46	1,5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06712

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 65193 A	24-11-82	DE 3119383 A AU 553623 B AU 8372582 A CA 1202809 A DK 216082 A,B, DK 334188 A,B, JP 1670100 C JP 3035347 B JP 57195161 A US 4522743 A	02-12-82 24-07-86 18-11-82 08-04-86 16-11-82 17-06-88 12-06-92 27-05-91 30-11-82 11-06-85
EP 410236 A	30-01-91	DE 59003205 D JP 2572877 B JP 3066615 A US 5364563 A	02-12-93 16-01-97 22-03-91 15-11-94
EP 278284 A	17-08-88	DE 3702030 A AU 599196 B AU 1070888 A CA 1330270 A JP 2620277 B JP 63196242 A	04-08-88 12-07-90 28-07-88 21-06-94 11-06-97 15-08-88
EP 239949 A	07-10-87	DE 3611229 A DE 3784534 A DK 170287 A US 4726955 A	08-10-87 15-04-93 05-10-87 23-02-88
DE 1211911 A		KEINE	
WO 9106292 A	16-05-91	AU 6632490 A CA 2072108 A DE 69006362 D DE 69006362 T EP 0498824 A ES 2062563 T US 5460823 A	31-05-91 03-05-91 10-03-94 01-09-94 19-08-92 16-12-94 24-10-95
WO 9419411 A	01-09-94	AT 152754 T AU 6138794 A	15-05-97 14-09-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06712

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9419411 A		CA 2156515 A DE 69403069 D DE 69403069 T EP 0684973 A ES 2101512 T	01-09-94 12-06-97 06-11-97 06-12-95 01-07-97
DE 2411529 A	26-09-74	US 3886294 A CH 585525 A FR 2221499 A GB 1407779 A JP 49126727 A	27-05-75 15-03-77 11-10-74 24-09-75 04-12-74
DE 1288713 A		KEINE	